



TITLE:

講演：化學療法ニ就イテ

AUTHOR(S):

内野, 仙治

CITATION:

内野, 仙治. 講演：化學療法ニ就イテ. 日本外科宝函 1935, 12(5): 1370-1378

ISSUE DATE:

1935-09-20

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/204319>

RIGHT:

講 演

化 學 療 法 = 就 イ テ

京都帝國大學教授 内野仙治博士述（京都外科集談會昭和10年6月例會所演）

„化學療法=就イテ“ト題シマシテ、先ヅ Chemotherapie ノ意義デアリマスガ、ソレハ Serotherapie, Physiotherapie 等ノ言葉ニ對立シタ廣義ノモノデナク、今タハ P. Ehrlich ノ提唱シタ Chemotherapie ノ歴史的意味ヲ尊敬シテ、簡單ニオ話し致シ、傍ラ化學療法研究家ノ着目ト努力トヲ追ツテ見ル氣持デ話ヲ進メ度イト思ヒマス。P. Ehrlich ノ意味ニ於テハ、一定ノ Chemikalien ヲ發見シ、之ガ Infektionserreger ヲ死滅シ、或ハソノ發育ヲ阻止スルモノヲ得テ、治療、豫防ノ目的ヲ達成スルト言フノガソノ大意デアリマス。Chemikalien ガ Erreger ヲ死滅シ、或ハソノ發育ヲ阻止スルト言フ作用機作ノ本態ハ、必ズシモ簡單ナモノデナク、甚ダ複雑ナ Mechanismus ノモノモアリマシテ、ソレニ就イテハ今日モ尙不明ノ點ガ多イノデアリマス。當時 Ehrlich ハ彼ノ Seitenkettentheorie ヲ以テコノ Mechanismus ヲモ説明シヨウトシテ居ル事ハ既ニ有名ナモノデアリマス。即チ1ツノ Chemikalien ガ一定ノ spezifische Affinität 或ハ chemische Verwandtschaft 即チ eine „Tropie“ ヲ以テ、或ル Erreger ノ Protoplasma ノ Haftgruppe（或ハ Receptoren 又 Chemoceptoren）ニ verankern スルノデ、ソノ現象ヲ Parasitotropie, 又ハ Aetiotropie ト云フノデアリマス。之ニ對シテ吾々生體ノ組織細胞ニ對シテ、Chemikalien ガ一定ノ Affinität ヲ有スル時、之ヲ Organotropie ト云フノデアリマス。Chemikalien ガカハル Affinität ヲ有スル場合其ノ aetiotrop, organotrop ニ程度ノ相異ガアツテ Aetiotropie ガ質的ニ量的ニ Organotropie ヲリヨリ強イ時ニ、コノ物質ハ治療上意味ヲナスモノデアリマス。之ヲ數的ニ $Q = C/T$ (C: Dosis curativa, T: Dosis maxima tolerata) ヲ therapeutischer Index トシテ表ハスト、ソノ値ノ小ナル程コノ Therapie ノ効率ハ大ナルノデアリマス。

茲ニ附言致シタイノハ、所謂 vitale Kraft, 又 vitale Erscheinungen 或ハ其ノ一部トシテ、神祕的ナ取扱ヲ受ケタ生物現象本態ガ化學又ハ物理學ノ方面カラ着々解明サレヨウトスル今日、(例ヘバ「ビタミン」, 内分泌等) 1ツノ Receptor ト云フモノモ之ガ物理學又化學上明ニナル時ヲ期待スルモノデアツテ、未ダ理論的ニソノ基礎ヲツクリ得ナイノハ甚ダ遺憾ナ點トスルノデアリマス。ソノ物質、ソノ作用ノ解ツクモノデモ今日尙ソノ作用機構ノ理論ガ説明サレテキナイモノガアリマス。

茲ニ Chemotherapie ノ領域ニ於テ如何ナル苦心ト考案ガナサレタカヲ述べ、之等 Chemikalien


ノ構造ト作用ニ就テ説明シ、ソノ基礎的理論ヲ得タイノデアルト云フ意味ヲ含メテ Chemotherapie ヲ紹介シ、ソノ歴史ノ蹟ヲタドツテミタイト思ヒマス。

- 先ヅ
- 1) Chinin 及ビ Chinolin 誘導體
 - 2) Acridin 色素誘導體
 - 3) 有機砒素誘導體
 - 4) 金製劑

ノ4ツニツイテオ話シスルトシマシテ、ソノ大體ヲ表ヲタドツテオ話シ致シマス。

1) Chinin 及ビ Chinolin 誘導體ニ就イテ。

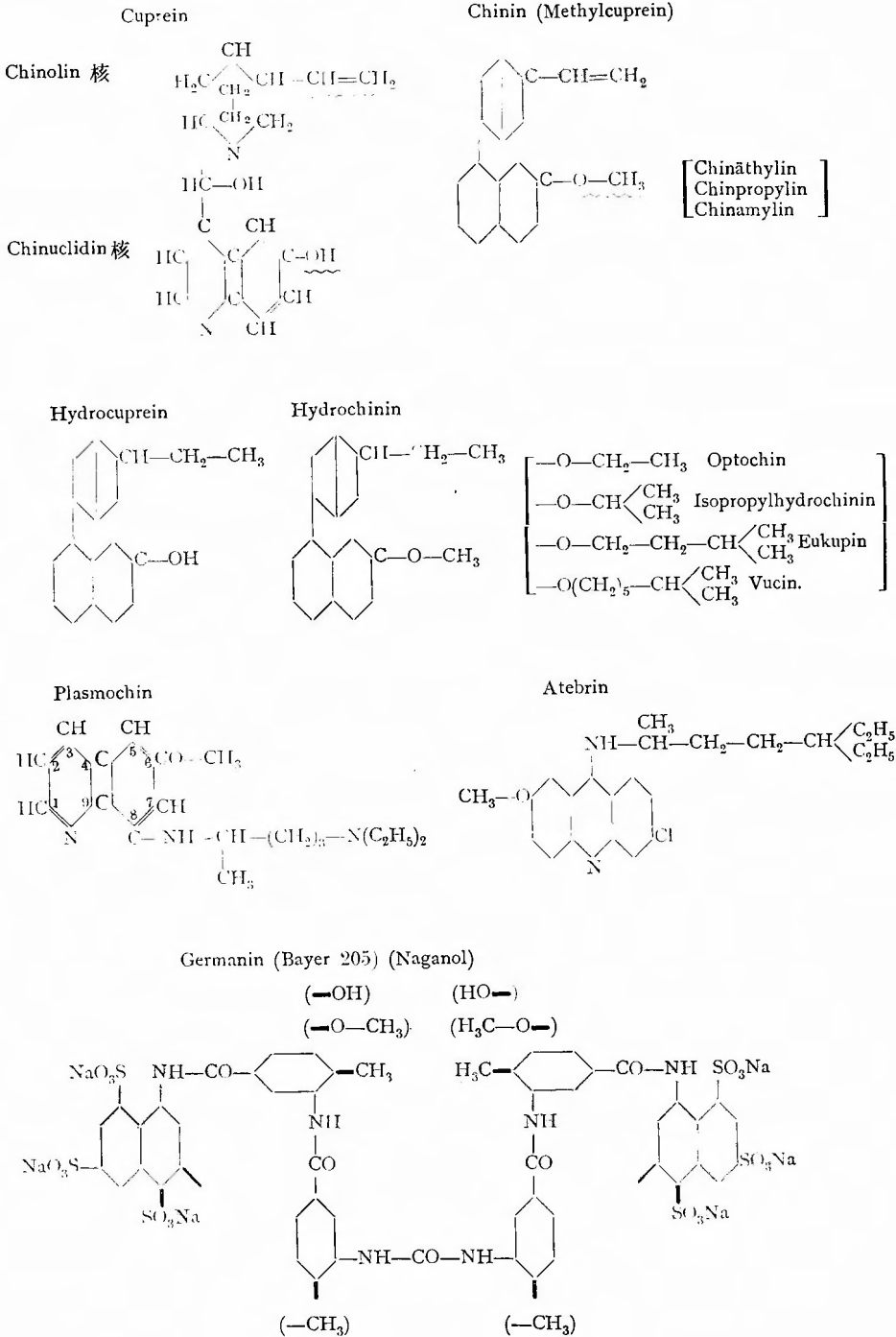
天然ニ産スル China 葉ニハ約20種ノ Alkaloide ガ含マレテキマス。ソノ中 Malaria ニ對シテ治療効果ノアルモノトシテ Cuprein 及ビ Chinin ノ2ツガ主體トサレテ居リマス。兩者ノ中 Malaria ニ對スル效果ハ Chinin ノ方ガスグレテ居リ、ソノ化學構造ハ表1ニ掲ゲマス。兩者トモ Chinolin ト Chinuclidin 核ヲ有シ、Chinin ハ Cuprein ノ「メチール」誘導體デアリマス。從ツテコノ Chinin ノ $R-O-CH_3$ ヲ他ノ種々ノ Alcohol 基デ置換シタモノ Chinäthylin, Chinpropylin, Chinamylin 等ガ研究サレテ居リ、後ノ2者ハ Aethyl 誘導體ヨリ效果ハ落チテキマス。即チ效果上「メチール」又ハ「エチール」基ヲ必要條件トスルノデアリマス。又二重結合ノ水素添加物トシテ、Cuprein ノ $R-CH=CH_2 = H$ ヲ添加シ Hydrocuprein; Chinin ノ $R'-CH=CH_2 = H$ ニ添加シ Hydrochinin ガ出來マス。Hydrocuprein ハ無効ニ近イモノデアルガ、Hydrochinin ハ Strepto- 又 Staphylokokken-Arten ニ對スル效力ハ Chinin ニ比シテ強大デアリマス。即チ同ジ Chinin 誘導體ニシテ Malaria ニ對スル效力ト他ノ Bakterien ニ對スル效力ト異ツテ居ル事ガ解リマス。更ニ Hydrochinin ノ $CH_3-CH_2-R-O-CH_3$ ヲ他ノ Alcohol 基デ置換シ、Optochin, Isopropylhydrochinin, Eukupin, Vucin 等ガ造ラレマシタ。以上ノ簡單ナ説明デアリマスガ、化學構造上二重結合ノ有無又ハ一定ノ化學族(例ヘバ「メチール」又ハ「エチール」基)等ガ治療上ノ意義ナル點ニ就テ理解シテ頂キタイノデアリマス。

Chinin ニ類スルモノガ合成出來ナイカ? ト色々考案サレマシタガ、ソレニハ Chinin 核ガ問題デアリマシテ、今日、ソノ目標デ合成セラレタノガ Plasmochin (表1) デアリマス。之ハ Malaria 治療ニ對スル有效性ハ Chinolin 核 H_3C-O-  ガ意義アルモノト考ヘラレテ合成サレタノデ、Malariagameten ニ對シテモ有効ト言ハレテ居リマス。佛ノ Fourneau ハ Plasmochin ノ側鎖 Diäthylaminoisopentylgruppe ノ代リニ他ノ短鎖誘導體ヲ試験シタガ效力ガ低下シタト述ベデ居リマス。

上述ノ Chinolin 核ニ Acridin 核ヲ合併シ、而モ類似ノ側鎖ヲ有スル Atebrin (表1) ハ Malaria ノ Schizonten ニ對シテ有効ト云ハレマスガ、之モ Chinin ノ構造ガ明ニナツテカラ合成サレタモノデアリマス。

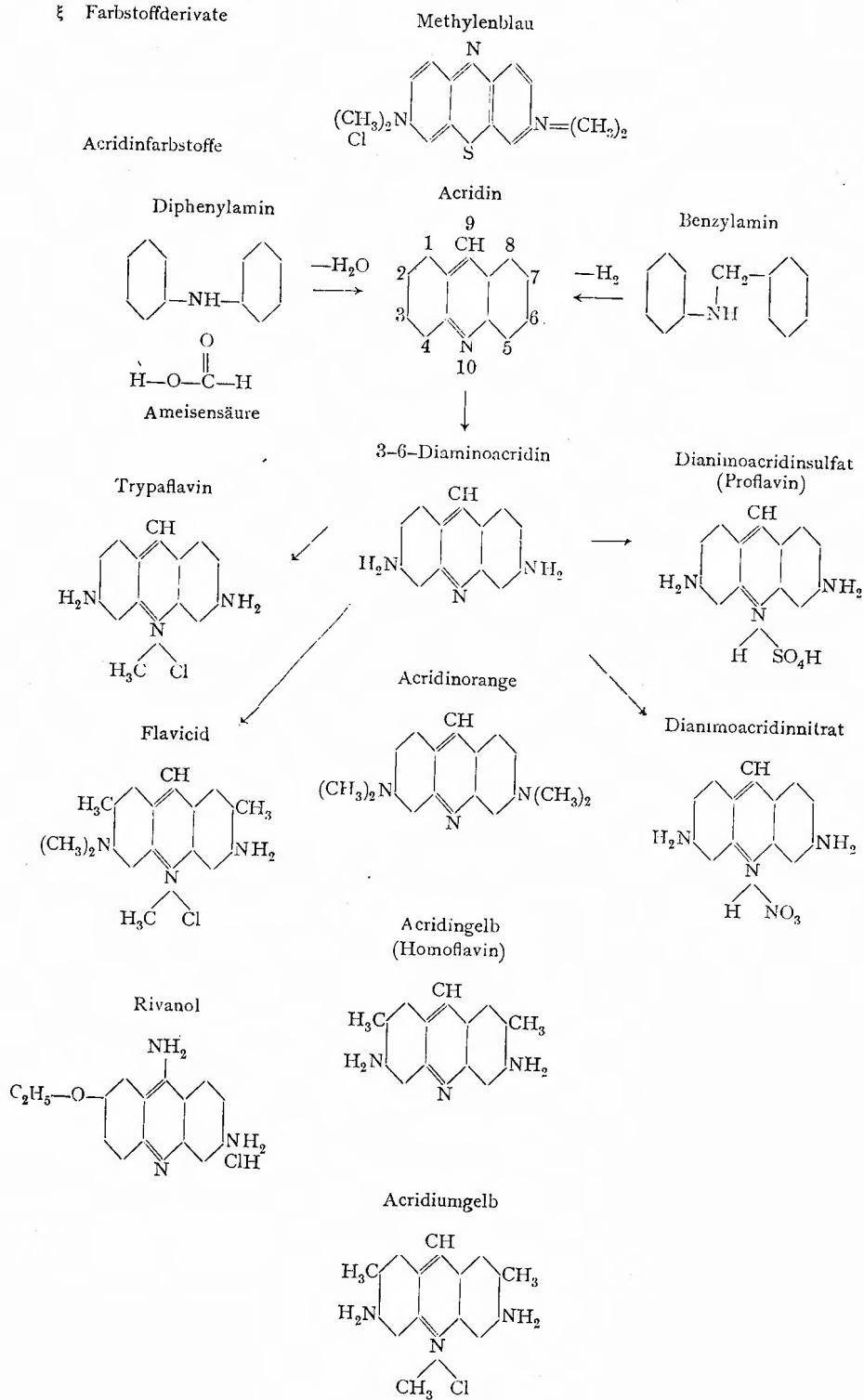
〔第 1 表〕

ξ Chininderivate 及 π Chinolinderivate



〔第2表〕

§ Farbstoffderivate



Chinin ハ Ehrlich ノ云フ如ク aetiotrop デ直接 Malaria 原蟲ヲ殺スモノデアルカドウカ? 誰モソウ考ヘテキマスガ、ソウデハナク生體內ニ於ケル二次ノ生成物が aetiotrop デハナカラウカト云フ試験モアリマシテ、ソノ作用ノ Mechanismus ハ未ダ明デナク、ナホ研究ノ餘地アルモノト考ヘラレマス。

Trypanosoma ノ特效藥トシテ獨、佛デ合成サレタ Germanin (Bayer 205) (Naganol) ハ最近注目ヲ惹イテ居ルモノデココニ掲ゲマス。ソノ作用ハ構造ト特殊ノ關係ヲ示シ、 CH_3 -基又 SO_3Na -基ノ位置ノ變化又ハ OH -基或ハ $\text{CH}_3\text{-O}$ -基ノ添入ニ依ツテ効力が著シク低下スルノデアリマス。一定ノ化學基ト生物學的作用トノ特殊關係ヲ示ス好適例トシテ掲ゲマス。

II) Acridin 色素誘導體ニ就イテ。

色素ガ Chemotherapie ノ上ニ用ヒラレルソノ暗示ハ微生物染色ノ場合ニ見ラレル一種ノ Affinität ニ由來シ、コノ點ハ古クカラ着目サレテ居リマス。

Methylenblau モソノ1ツデ之ニ就イテハ茲ニ詳述致シマセンガ、今日デハ特殊性ノ比較的少イモノトサレテ居リマス。今日最モ問題トサレテキルコノ Acridin farbstoffe ハ Ehrlich ノ時代ニ既ニ記載サレテ居タモノデ、初メテ Trypanosoma ニ用ヒテ効ガアルコト、又 Wandinfektion, Gonorrhoe 等ニ對スル效果ガ述べラレテキマシタ。ソノ後20年間餘リ注意サレナカッタ事ハアタカモ Ephedrin ガ日本デ既ニ古ク發見サレナガラ永ク用ヒラレナカッタトヨク似テ居リマス。Acridin ハ Diphenylamin カラ、又 Benzylamin カラ誘導サレマス。(2表)

一般ニ1ツノ化學的物質ニ一定ノ Gruppe 例ヘバ $-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 又 Halogen 等ノ存在有無ニヨツテ效果ガ大トナツタリ、毒性ガ弱クナツタリスル事實ガアツテ、Acridin 系ノ化合物ニツイテハ、其ノ誘導體トシテ Amino 基ガ入ルト bakterizide Kraft ハ大トナリ、其ノ水素ヲ Methyl 基デ置換スルト、毒力ハ小トナルガ效果モ弱クナリコノ Amino 基水素以外ノ水素ガ2個以上 Methyl 基ニ置換サレルト殺菌力モ亦毒力モ大トナリマス。Acridin ニ Amino 基ノ2個入ツタ Diaminoacridin ハ Acridin ヨリ効ハ大デアリマスガ毒性モ強イ。コノ Diaminoacridin ヲ基礎トシテ Acridinorange, Acridingelb (Homoflavin) 等ガ合成サレ、又 Halogen ヲ入レテ Trypaflavin, Flavacid 等ガ合成サレ更ニ Rivanol ガ發見サレマシタ。Trypaflavin ハ Streptokokken ニハ効力大デアルガ、Staphylokokken-Arten ニハ効力が弱イト言ハレテ居リマス。コノ Amino 基ヘ Methyl ヲ入レテ毒力ヲ制シ、一面 Methyl 基添入ニ依リ強力サレタ Flavacid ハ Trypaflavin ヨリモ推稱サレテキマス。コノ外又殺菌力増強ノ目的デ銀含有物モ造ラレテ居リマス。

Methyl 基ノ代リニ Aethoxyl ノ入ツタ Rivanol ハ bakterizide Kraft ノ最モ強く、Staphylokokken ニ對シテモ殺菌力著明ト言ハレテ居リマス。之等 Farbstoffe 作用ノ Mechanismus ニ就イテハ今日尙明白デハアリマセン。

一般ニ Acridin 誘導體ノ殺菌作用ハ試験管内ト生體內ト必ズシモ一致シナイガ、血清ト一緒

ニナルトトニカク條件ガヨクナルト云ハレテキマス。其ノ簡單ナル説明ニ之等ガ體液ニ遭ツテ遊離 Base トナリ、分散度低下スル爲メ、菌體ガ之ヲ speichern スルニ都合ガヨクナル爲メト述ベテ居リマス。生物が生キテキルト云フコトガ重要條件デ死ヌルトソノ效果ハ少クナルトモ言ハレ又光ト關係アルト云フ人モアリマス。

III) 有機砒素誘導體ニ就イテ。

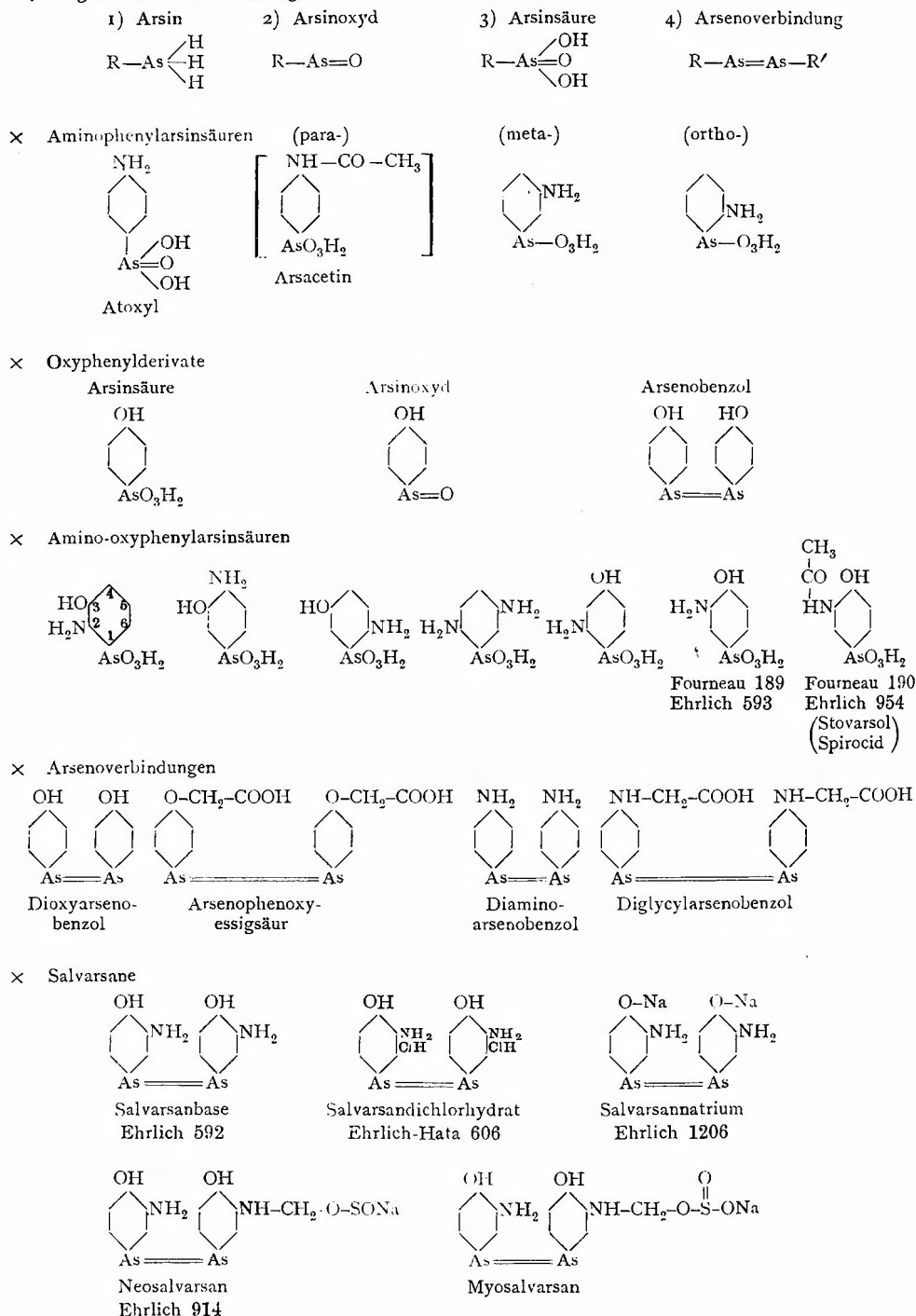
有機砒素化合物ハ大體表 3 ノ如ク 4 種類ニ分ケテ考ヘラレマス。ソノ中 Arsin ハ毒力強大デ、Arsinoyd ハ之ニ次ギ殆ド使用サレズ、Arsinsäure, Arsenoverbindung ハ毒力低下シ、撰擇ニヨリ使用可能デアリマス。先ヅ Arsinsäure ノ代表的ノモノトシテ Aminophenylarsinsäuren ニ就イテ見ルト NH_2 -基ノ位置ニ依リ Ortho- 最も毒力強く、Para- 最も毒力が弱い、即チ Atoxyl ガ之デアリマス。コノモノノ毒力ヲ更ニ低下シ、效力ヲ掲ゲタモノニ Acetylaminophenylarsinsäure 即チ Arsacetin ガアリマス。p-Oxyphenylarsinsäure ハ Trypanosoma, Spirochaeta ニ有效ナルモ毒力ハ Atoxyl ヨリ低下シナイノデアリマス。Amino-oxyphenylarsinsäure ハソノ OH ト NH_2 ノ配列ノ組合セカラ、ソノ 6 個ニ就イテ Fourneau ノ研究ガアリマス(表3)。其ノ中 4-oxy-3-aminophenylarsinsäure ガ最も有效ニシテ毒力低キ事が確メラレ、殊ニ其ノ Acetylderivat ハ Fourneau 190 又 Ehrlich 954 トシテ尙今日内服用トシテ推稱サレテ居リマス (Stovarsol, Spirocid)。

Amino-oxy-phenylarsinsäure ノ還元型ガ所謂 Arsenobenzol 即チ Salvarsanbase (Ehrlich 592) デ、コノモノハ水ニ不溶解性デアリマス。コレノ鹽酸鹽即チ Salvarsandichlorhydrat ガ Ehrlich-Hata 606 デ即チ Salvarsan デアリマス。更ニ使用上便宜ニ作ラレタモノガ Salvarsan-Natrium デコレ等ノモノハ極メテ不安定デアリマス。Amino-基ヲ被覆シテ安定度ヲ高メタモノガ Neosalvarsan (Ehrlich 914) デアリマス。コレニ似テ Formaldehydschwefeligsäures Natron ノ置換體ガ Myosalvarsan デ筋肉又ハ皮下注射ニ用ヒラレテ居リマス。

コレ等ノ Salvarsanpräparat ハ未ダ結晶性ニ捕捉シ得ズ、又極メテ不安定ナル爲メ、 $\frac{1}{3}$ 以上ノ祕密安定劑ヲ加ヘテアルコトヲ注意シテ置キマス。今日デハ一層安定ナル化合物ノ發見ニ努力サレテ居リマス。之等 Arsenverbindungen ノ作用ノ Mechanismus モ尙明デアリマセン。直接 Spirochaeta ニ作用サセテモ Wirkung ハ弱ク、體內デ初メテ強力ナル作用ヲ現ハスモノデアリマス。既ニ述ベマシク様ニ、極メテ不安定ノモノデアリマスカラ體內デ一定ノ變化ヲ受ケ、然ル後作用スルモノト考ヘラレ、生物體內デ酸化サレ Arsinoyd ノ形デ作用スルモノト考ヘラレテ居リマス。Arsinsäure ガ Arsenoderivat ヨリ效果ノ少ナイノハ之ガ還元サレナケレバナラナイカラデアルト述ベテ居リマス。生體內デ Arsinoyd ヲ捕捉シ得タト云フ人モアリマス。然ラバ Arsinoyd ガ如何ニシテ作用スルカト云フト Spirochaeta ノ體中ノ Glutathion, 又ハ Cystein ノ如キ R-SH (Sulfhydrylgruppe) 系ノ不安定ナ物質ニ Arsinoyd ガ反應スルト考ヘラレテキマ

〔第 3 表〕

§ Organische Arsenverbindungen



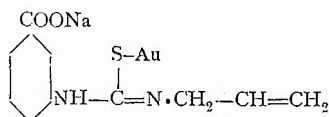
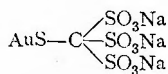
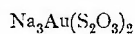
〔第4表〕

ξ Goldpräparate { Anorganische Salze
Organische Doppelsalze
Organische Thiogoldverbindungen }

Sanocrysin

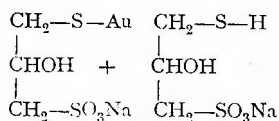
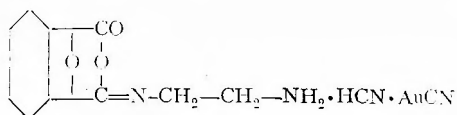
A.37

Lopion (1929)

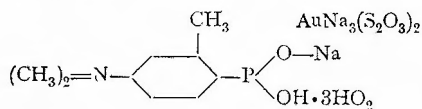


Aurocantan

Allochrysine (1927)



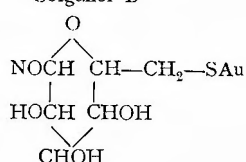
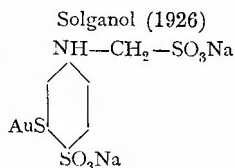
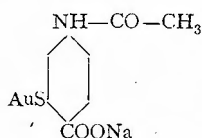
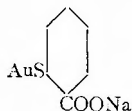
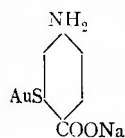
Aurophos



Krysolgan (1917)

Solganol (1926)

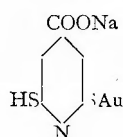
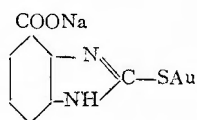
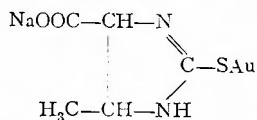
Solganol B



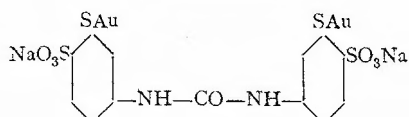
Goldthioimidazol

Triphal

Goldthiopyridine



Sulfoharnstoff



註(1) Das **Sauerstoff-Bedürfniss des Organismus**. Eine farbenanalytische Studie. Von **Professor Dr. P. Ehrlich**, Assistent der ersten medizinischen Universitäts-Klinik in Berlin. Berlin, 1885. Verlag von August Hirschwald, NW. Unter den Linden 68.

ス。然ラバ Arsinoxyd ヲ直接用ヒルコトガ考ヘラレマスガ、之ハ organotrop ガ強クテ不適當ノ爲メ、Arsinoxyd ニナリ易ク且ツ毒力ノ少イモノガヨイト云フコトニナルノデアリマス。

IV) 金製劑(無機又ハ有機金化合物)ニ就イテ。

最後ニ最近ノ記載ニヨツテ結核、癩等ニ對シテ云々サレル金ノ化合物又ハソノ誘導體ニツイテ簡單ニ觸レテミマス。(表 4)

金ノ無機化合物トシテ Sanocrysin ガアリマス。又錯鹽トシテ Aurocantan, Autophos 等ガアリマス。有機金化合物トシテハ殆ド Thiogoldderivate デアリマス。何レモ比較的簡單ナ化合物デアリマス。今日マデ金誘導體ハ一般ニ毒性ノ點デ非難ガ多イ様デアリマス。之等ニツイテハドレダケ organotrop デドレダケ aetiotrop デアルカ、今後ノ研究ニ待タナケレバナリマセン。

最後ニ御靜聽ヲ感謝致シマス。

講演終ツテ烏渦教授ハ起ツテ次ノ如ク述ベラレタ。

『今タハオ忙シイ處ヲ色々ト有益ナオ話シテ承ツテ有難ウゴザイマシタ。化學者ガ1ツノ藥品ヲ造リアゲルニ如何ナル徑路ヲ辿ツテ來タカラ示サレテ面_目ウゴザイマシタ。本會ヲ代表シテ謹ンデ御禮ヲ申述ベマス。

Ehrlich ニツイテハ思ヒ出スコトガアリマス。Ehrlich ハ Methylenblau ガ Nervensystem ト特別ノ親和性ノアル處カラ、或藥品ハ或組織ト特殊ノ Affinität ガアルト考ヘ出シテ1ツノ小サイ書物ヲ書キ(ソレハタシカ 160 頁位)ソノ中デ Organismus ノ酸素ノ Verbrauch ニツイテ述ベテキマスガ、ソノ中ニ初メテ „Seitenketten“ トイフ言葉ガ使ハレテキマス、ガ所謂 Seitenkettentheorie ハ未ダ出來上ツテキマセンデシタ。又ソノ中デ面白イノハ細菌ガ生體內デ死滅スルノハ白血球ガ酸素ヲ攝ツテ細菌ニハ之ヲ與ヘナイカラダト云ツテキマス。私ハ當時之ヲ讀ンデ、デハ酸素ヲ必要トシナイデ生存スル細菌ハドウカト考ヘタコトデアリマシタ。

Ehrlich ガ此ノ著書ヲ公ニシタノハ Charité (柏林大學附屬施療病院)ノ Assistent ノ時代デ31歳、ソレカラ36歳ノ時ニ Professor ノ學位ヲ得テ、42歳デヤツト地方ノ一血清藥院ノ様ナモノ、長トナリマシタ。猶太人デアル爲ニ優遇サレズ、長イ間唯ダ一介ノ助手デアリマシタ。マタ Wassermann 同様終生大學教授トシテ講義ヲサセラレナカツタノデアリマス。

前ニ申シタ、42歳デ始メテ一人前ニ地方ノ小研究所ノ長トナツタ時ニ Ehrlich ハ往訪ノ人ニ向ツテ „Klein aber Mein“ („小イサイガ併シ私ノモノ“……言葉ニ韻ガ踏ンデアル所ニ御注意)ト言ツタ程満足シテ悦ンデ居リマシタ。其ノ樂ミトスル處ハ官職ヤ地位等デハナクシテ、拘束サレナイ獨自ノ研究ダケデアルコトガ言外ニ溢レテキマス。

1899年以後ハ Frankfurt a. M. (大學ノ無カツタ猶人町)ノ血清研究所ノ長トナリ、1904年(50歳)名譽教授トイフ名稱ヲ貰ヒ、1915年私ノ滯歐中ニ61歳デ亡クナリマシタガ、私ノ面會シタノハ1913年春デ、瘦セ形デ、丈ノ高イ、相貌ノ溫雅ナ、白髮氈タル學者ラシイ老人デアリマシタ。』